ÜBER DIE AUSSCHEIDUNG
VON
SAUREM UND NEUTRALEM SCHWEFEL
IM HARN DES KANINCHENS
WÄHREND DES HUNGERZUSTANDES.

INAUGURAL-DISSERTATION
VERFASST UND DER
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER
KGL. BAYER. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG
ZUR
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
VORGELEGT VON

KARL BALDES
AUS
FRANKFURT A/M.

ACAD. LOCO BAT BIBL.

WÜRZBURG.
BECKER'S UNIVERSITÄTS-BUCHDRUCKEREI.
1901.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent: **Herr Prof. Dr. Kunkel.**

Nachdem 1860 *Voit* und *Bischoff*[1]) darauf hingewiesen hatten, dass im Harn der Schwefel nicht nur in Gestalt von Schwefelsäure und schwefelsauren Salzen anzutreffen sei, sondern auch in anderer Form, wurde von einzelnen Forschern, insbesondere zunächst von *Salkowski* die diesbezügliche Frage näher studiert. Aus der im Jahre 1875 veröffentlichten Arbeit von *Salkowski*[2]) interessiert uns zunächst die Thatsache, dass der Harn des Kaninchens constant neben Schwefelsäure noch eine andere Schwefelverbindung, wahrscheinlich organischer Natur, enthält. Dabei wurde festgestellt, dass im Mittel 75% des Gesamtschwefels als Schwefelsäure ausgeschieden werden, für die organischen Verbindungen bleiben also 25%.

Ist nun das Studium des Schwefelstoffwechsels, der ja mit dem des Eiweiss in inniger Beziehung steht, schon an und für sich interessant genug, so gewann dasselbe noch an Bedeutung durch den Umstand, dass *Salkowski* in der nämlichen Arbeit darauf aufmerksam machte, dass es vielleicht möglich sei an Hand des Schwefelstoffwechsels einen Einblick in die Oxidationsprozesse des tierischen Organismus zu gewinnen. In dieser Hinsicht wurde nun von verschiedener Seite constatiert, dass bei Eiweisszerfall,

den die Einwirkung von Protoplasmagiften nach sich zieht, die Ausscheidung von neutralem Schwefel — wie man den in organischen Verbindungen gefundenen, nicht oxydierten Schwefel bezeichnet hat — im Verhältnis zu der Ausscheidung von saurem Schwefel gegen die Norm hoch sei: Dasselbe Resultat wurde erzielt, wenn man bei hungernden Tieren oder Menschen, bei denen ja auch Körpereiweiss zum Zerfall kommen kann, den Harn untersuchte.

Da nun für den Pflanzenfresser, dessen Stoffwechsel sich von dem des Fleischfressers in mancher Beziehung wesentlich unterscheidet, keine diesbezüglichen Angaben vorlagen, wurde mir die Aufgabe gestellt beim hungernden Kaninchen die Verhältnisse zu untersuchen.

Die vierundzwanzigstündige Harnmenge des des hungernden Kaninchens wurde im Stoffwechselkäfig aufgefangen und die Blase vor Beginn jeder neuen Periode ausgepresst, eine Procedur, die sich bei dem Kaninchen, trotzdem es männlichen Geschlechts war, ohne Schwierigkeiten bewerkstelligen liess. Der vierundzwanzigstündige Urin wurde dann auf 300, beziehungsweise einmal auf 500 aufgefüllt und mit Chloroform conserviert. Die Bestimmungen wurden nach den von *Salkowski* angeführten Methoden vorgenommen und jedes einzelne Resultat durch Untersuchung einer Controlprobe sicherstellt. In nachstehender Tabelle sind die gewonnenen Werte zusammengefasst. Dabei sei darauf hingewiesen, dass Herr Dr. *Rostoski* mir die Resultate der Stickstoffbestimmung in liebenswürdiger Weise zur Verfügung

gestellt hat. Die Ergebnisse der Controluntersuchungen sind nicht bemerkt. Sie stimmen mit den gefundenen Zahlen bis auf im Mittel 2,85% überein. Die Fehler bewegen sich zwischen 0,53% und 4,15%.

Tag	Stickstoff-Ausscheidung	Gesamt-Schwefel als H_2SO_4	Gesamt-Schwefel als S	Stickstoff auf Eiweiss berechnet	Verhältnis des Gesamt-Schwefels z. entsprechenden Eiweiss in %	Saurer Schwefel als H_2SO_4	Neutraler Schwefel als H_2SO_4	Verhältnis des sauren z. neutralen Schwefel in %
1. (12—13)	1,008	0,253	0,083	6,30	1,33	0,187	0,066	73,91
2. (13—14)	0,81	0,191	0,062	5,06	1,22	0,143	0,048	74,87
3. (14—15)	1,21	0,261	0,086	7,54	1,14	0,222	0,044	83,83
4. (15—16)	1,64	0,384	0,125	10,25	1,22	0,299	0,085	77,86
5. (16—17)	3,04	0,611	0,199	19,00	1,05	0,484	0,127	79,21
6. (17—18)	2,25	0,429	0,140	14,06	0,99	0,367	0,062	85,55
7. (18—19)	3,40	0,694	0,226	21,35	1,06	0,596	0,098	85,88
8. (19—20)	2,36	0,449	0,146	14,83	0,98	0,365	0,084	81,29

Die Betrachtung der Rusultate ergiebt zunächst, dass der Stickstoffumsatz innerhalb der ersten vier Hungertage, solange das Tier von den Fettdepots seines Organismus die Wärmeausgaben wohl bestreiten konnte, sich in niedrigen Grenzen bewegt, allerdings langsam ansteigend. Dann kommt mit dem fünften Tage ein rapides Ansteigen. Vier Tage hält sich dann die Stickstoffausscheidung auf einer gewissen Höhe. Am neunten Hungertage kommt das Tier ad exitum. Von diesem Tage konnte nur noch eine Stickstoffbestimmung gemacht werden, die 1,08 ergab, der Rest des Urins war abhanden gekommen.

Um die täglich umgesetzte Eiweissmenge zu bestimmen multiplicieren wir die Werte für die Stickstoffausscheidung mit dem üblichen Factor 6,25. Zu den dabei erhaltenen Zahlen müssen die Werte für die Gesamtschwefelausscheidung in einem einigermassen constanten Verhältnis stehen. Ein Blick auf die Tabelle zeigt, dass dies bis zu einem gewissen Grade der Fall ist. Eines aber fällt dabei auf, nämlich, dass die angeführten Verhältniszahlen in den letzten vier Tagen kleiner sind als in den ersten vier Tagen. Der Durchschnittswert berechnet sich für die ersten vier Tage auf 1,02. Zum Vergleich seien die Werte aufgeführt die *Rudenko*[3]) bei Untersuchungen an einem mit Chloroformwasser gefütterten Hunde als procentuale Verhältniszahlen 1,07, in der Chloroformperiode 1,17. In der Zeit, da infolge der Chloroformfütterung Körpereiweiss des Hundes zur Einschmelzung kommt, nimmt das Verhältnis der Schwefelausscheidung zum Eiweissumsatz also zu. In

unserem Falle aber sind die Verhältniszahlen gerade zu der Zeit, innerhalb welcher das Kaninchen auf den Eiweissbestand seines Organismus angewiesen war, kleiner als vorher. Von besonderem Interesse dürfte der Vergleich mit den entsprechenden Resultaten sein, die *Jerome*[4]) bei einem hungernden Hunde feststellte. In der Normalperiode betrug das Verhältnis von ausgeschiedenem Schwefel zum Eiweissumsatz 0,22%, in der Hungerperiode 0,42%. Hier zeigt sich also der Gegensatz zu unserem Falle in noch viel stärkerem Maasse. *Jerome* selbst weist zur Erklärung dieses Umstandes auf den verschiedenartigen Schwefelgehalt der Eiweissstoffe hin. In unserem Falle wäre es wohl möglich, dass von der Nahrung, die das Kaninchen, vordem es zu hungern anfing, zu sich genommen hatte, in den ersten Tagen noch Reste im Darmkanal vorhanden waren und einen Einfluss auf die Schwefelausscheidung ausgeübt hatten. In der That hat Herr Dr. *Rostoski* den Schwefelgehalt in der Nahrung des Kaninchens ziemlich hoch gefunden. In 300 g gemischten Futters (100 g Kohl, 100 g Rüben, 100 g Kartoffel) waren 0,53 g Schwefel als Schwefelsäure berechnet. Vielleicht liessen sich aus diesem Umstande die höheren Verhältniszahlen der ersten Tage erklären.

Wir wenden uns nun zur Betrachtung der Schwefelausscheidung an und für sich. Während in den ersten vier Tagen im Mittel 75,11% als Schwefelsäure ausgeschieden wurden, steigerte sich die Ausfuhr des sauren Schwefels in den letzten vier Tagen auf 52,48% des Gesamtschwefels. *Rudenko*[5]) und

Savelieff[6]) haben bei Eiweisszerfall nach Protoplasmagiften eine Steigerung der Ausfuhr gerade des neutralen Schwefels constatiert. Aber auch alle über die Schwefelausscheidung im Hungerzustande veröffentlichten Arbeiten constatierten eine Zunahme des neutralen Schwefels.

Erwähnt seien zunächst die Angaben von *Müller* und *Munk*,[7]) die im Harn des hungenden Cetti und letzterer bei einer hungernden Katze eine Zunahme des neutralen Schwefels constatierten. Dasselbe fand *Jerome* beim hungernden Hunde. Eine genauere Versuchsreihe bezüglich der Schwefelausscheidung im Harn des hungernden Hundes liegt von *Ferdinand August Falk*[8]) vor. Er fand, dass die Menge des neutralen Schwefels am zweiten Inanitionstage um ein beträchtliches herabsank von da an aber sich auf einer ziemlich constanten Höhe hielt bis zum Tode des Tieres. *Falk* nimmt nun an, dass die Quelle dieses neutralen Schwefels in der Gallenausscheidung zu suchen sei speciell der Taurocholsäure. Letztere wird im Darm in ihre Paarlinge Taurin und Cholalsäure gespalten. Davon ist Taurin (Amidoäthan sulfonsäure) schwefelhaltig und würde, als die Quelle des neutralen Schwefels anzusehen sein. Versuche von *Bidder* und *Schmidt*[9]) am hungernden Hunde mit Gallenfistel haben dargethan, dass auch während des Hungers Galle stetig abgesondert wird und die Ausscheidungsgösse dabei nur unbedeutend abnimmt. Dieser Umstand würde die Thatsache, dass der neutrale Schwefel bei dem hungernden Hunde Falk's sich auf einer constanten Höhe hielt wohl erklären.

Dieselbe Quelle für den neutralen Schwefel kann dann auch bei dem Kaninchen angenommen werden. Dass der Procentsatz der Schwefelsäureausscheidung bei Kaninchen im Vergleich zum Hunde um etwa 9% grösser ist — vom Kaninchen werden im Mittel 75% des Gesamtschwefels als Schwefelsäure ausgeschieden, vom Hunde nur 66% — lässt sich aus den Ergebnissen, die *Salkowski* bei Taurinfütterung von Hunden und Kaninchen erzielte erklären. Führte *Salkowski*[10]) Taurin in den Magen von Kaninchen ein, so erschien dasselbe als Schwefelsäure und unterschwefliche Säure im Harn, nur zum kleinen Teil als neutraler Schwefel. Er fasste den Vorgang so auf, dass ein kleiner Teil des Taurins im oberen Darmabschnitt resorbiert und unverändert ausgeschieden wird, der grössere Teil aber im unteren Darmabschnitt eine Spaltung erfährt und die Gruppe SO_2 OH des Taurins zu unterschwefliger Säure reduciert werde, analog der Reduction des Bilirubins in Urobilin. Die unterschweflige Säure wird dann resorbiert und zum grössten Teil zu Schwefelsäure oxydiert, wie ja auch unterschwefligsaures Natron, dem Magen einverleibt, zum grössten Teil als schwefelsaures Salz ausgeschieden wird. Denselben Prozess dürfte nun wohl auch das normaler Weise mit Galle in den Darm des Kaninchens entleerte Taurin durchmachen müssen, und deshalb als Quelle für neutralen und zum grössten Teile sauren Schwefel anzusehen sein.

Bei dem Hunde und Menschen wurde festgestellt, dass Taurin absolut nicht zur Schwefelsäurebildung verwandt wurde. Auch *A. Kunkel*[10]) stellte fest,

dass das mit der Galle in den Darm des Hundes ergossene Taurin nicht zur Schwefelsäurebildung herangezogen wurde. Dies könnte als Grund dafür angeführt werden, dass der Hund im Mittel relativ mehr neutralen Schwefel ausscheidet als das Kaninchen.

Bezieht man nun diese Bemerkungen auf die in obiger Tabelle aufgestellten Werte so ergiebt sich zunächst folgendes: Wenn auch bei dem Kaninchen dieselbe Quelle für den nentralen Schwefel angenommen werden darf, die *Falk* für seinen Hund während der Hungertage annahm, so müsste entsprechend der gleichen Gallensecretion der neutrale Schwefel in ebenfalls gleichbleibender Höhe während der Hungertage ausgeschieden werden. Doch zeigt ein Vergleich der ersten vier Tage mit den letzten vier Tagen, dass die absolute Ausscheidungsgrösse des neutralen Schwefels von 0,061 auf 0,093 gestiegen ist. Vielleicht rührt das geringe Ansteigen der Ausscheidung des neutralen Schwefels daher, dass infolge des Mangels von Darminhalt in den letzten vier Tagen mehr Taurin unverändert im oberen Darmabschnitt resorbiert werden konnte oder, was dasselbe bedeutet, weniger Taurin in den unteren Darmabschnitt gelangte, um dort gespalten, im Bezug auf die schwefelhaltige Gruppe reduciert und dann später oxydiert zu werden, wie es normaler Weise der Fall gewesen wäre.

Der ausgeschiedene saure Schwefel würde dann lediglich durch Oxydation des dem plus von Eiweisszerfall entsprechenden Schwefels entstanden sein.

Als Resultat dieser Betrachtungen müssen wir denn feststellen, das wir jedenfalls nicht berechtigt sind die procentuale Steigerung der Ausfuhr sauren Schwefels in unserem Falle als den Ausdruck eines erhöhten Oxydationsvorganges aufzufassen.

Allerdings muss es dahin gestellt bleiben, ob es überhaupt berechtigt ist zwischen unseren Untersuchungen und den Hungerversuchen an Fleischfressern Parallelen zu ziehen. Der Hund, den *Falk* benutzte, dessen Versuche ja besonders berücksichtigt wurden, ging schliesslich an reiner Inanition zu Grunde. Anders ist dies beim hungernden Kaninchen. Während der Fleischfresser im Stande ist durch amoniakalische Derivate des Eiweissstoffwechsel die bei demselben gebildeten Säuren zu neutralisieren, steht dem Pflanzenfresser dieses Mittel nicht zu Gebote, worauf *Salkowski* in der oben citierten Arbeit ebenfalls schon aufmerksam gemacht hat. Der Pflanzenfresser neutralisiert die Säuren durch fixe Alkalien. Werden ihm dieselben durch reine Eiweisskost oder dadurch, dass er gezwungen ist, von seinem Körpereiweiss zu leben, entzogen, so geht er durch Säureintoxitation zu Grunde, und hierin liegt schon ein Unterschied zwischen den Verhältnissen bei hungernden Fleischfressern und Pflanzenfressern.

Jedenfalls ergiebt sich aus meinen Untersuchungen, dass, wenn beim Pflanzenfresser Eiweiss durch Hunger zur Einschmelzung k o m m t keine Steigerung des n e u t r a l e n Schwefels im Verhältniss zum sauren stattfindet, sondern das umgekehrte Verhalten Platz greift.

Während man bei Fleischfressern berechtigt ist, aus einer Steigerung des neutralen Schwefels im Verhältnis zum sauren auf ein Darniederliegen der Oxydationsprocesse zu schliessen, sind wir nach den obigen Untersuchungen bei dem hungernden Kaninchen nicht berechtigt, aus der procentualen Steigerung des sauren Schwefels eine Erhöhung der Oxydationsvorgänge anzunehmen.

Zum Schlusse ist es mir noch eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimrath Prof. Dr. *von Leube* für die gütige Überlassung des Themas, sowie Herrn Dr. *Rostoski* für die freundliche Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit meinen besten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

1. *Voit* und *Bischoff:* Die Gesetze der Ernährung des Fleischfressers. Leipzig und Heidelberg 1860.
2. Virchow's Arch.: Bd. 58. S. 472. (1875.)
3. Virch. Arch.: Bd. 125. (1891).
4. Pflügers Arch.: Bd. 60. (1895.)
5. Virch. Arch.: Bd. 125. S. 102. (1891.)
6. Virch. Arch.: Bd. 136. S. 195. (1894.)
7. Berlin. Klin. Wochenschr. 1887. S. 433.
8. Beiträge für Physiologie u. s. w. Stuttgart 1875.
9. Citiert bei Falk: Beiträge für Physiol. Stuttgart 1875.
10. Pflügers Arch.: Bd. 14. S. 344. (1877.)

Lebenslauf.

Ich Karl Baldes, preussischer Staatsangehörigheit, bin geboren am 27. Okt. 1877 zu Frankfurt a/M. als Sohn des Bildhauers Karl Baldes in Frankfurt a/M. Nach Besuch der dortigen Wöhlerschule und des städtischen Gymnasiums erwarb ich mir das Zeugnis der Reife Ostern 1896 und bezog April 1896 die Universität Würzburg, wo ich mich 4 Semester aufhielt. Im 5. Semester genügte ich zu Giessen der Dienstpflicht als Einjährig-Freiwilliger bei der Waffe. Im 6. Semester war ich in München, die drei letzten Semester wieder in Würzburg. Dort unterzog ich mich der ärztlichen Staatsprüfung und wurde am 29. I. 1901 als Arzt approbiert. Vorstehende Dissertation habe ich unter Leitung des Herrn Geh.-Rat *v. Leube* im Laboratorium der med. Klinik der Universität Würzburg verfasst.